

? S PN=FR 2521565
S21 1 PN=FR 2521565
? T S21/7

21/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003764129

WPI Acc No: 1983-760341/198337

Hydrated, lipid lamellar phases contg. hydrophobic substance - prepd. by
dissolving lipidic amphiphile(s), opt. with the hydrophobic cpd. in
solvent and spraying in gas current to give powder

Patent Assignee: PARFUMS DIOR SA CHRISTIAN (DIOR)

Inventor: MEYBECK A; REDZINIAK G

Number of Countries: 016 Number of Patents: 011

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|--------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| EP 87993 | A | 19830907 | EP 83400281 | A | 19830209 | 198337 B |
| → FR 2521565 | A | 19830819 | | | | 198338 |
| DK 8300677 | A | 19831024 | | | | 198349 |
| JP 59031707 | A | 19840220 | JP 8325447 | A | 19830217 | 198413 |
| ES 8404690 | A | 19840801 | | | | 198439 |
| → US 4508703 | A | 19850402 | US 83465598 | A | 19830210 | 198516 |
| EP 87993 | B | 19860702 | | | | 198627 |
| DE 3364299 | G | 19860807 | | | | 198633 |
| CA 1208133 | A | 19860722 | | | | 198634 |
| JP 89050449 | B | 19891030 | | | | 198947 |
| EP 87993 | B2 | 19900103 | EP 83400281 | A | 19830209 | 199002 |

Priority Applications (No Type Date): FR 822620 A 19820217

Cited Patents: 1.Jnl.Ref; DE 2451568; FR 2315991; FR 2399241; FR 2416008;
FR 2446635; GB 1575344; EP 43327; US 3499962

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan | Pg | Main IPC | Filing Notes |
|-----------|------|-----|----|----------|--------------|
|-----------|------|-----|----|----------|--------------|

| | | | | | |
|----------|---|---|----|--|--|
| EP 87993 | A | F | 39 | | |
|----------|---|---|----|--|--|

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

| | | | | | |
|----------|---|---|--|--|--|
| EP 87993 | B | F | | | |
|----------|---|---|--|--|--|

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

| | | | | | |
|----------|----|--|--|--|--|
| EP 87993 | B2 | | | | |
|----------|----|--|--|--|--|

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Abstract (Basic): EP 87993 A

Prepn. of a powdered mixt. contg. at least one lipidic amphiphile and opt. at least one constituent having hydrophobic or partially hydrophobic character is claimed used for the formation of hydrated, lipidic lamellar phases (or bimolecular layers or bilayers) (such as liposomes or analogous cpds.). The process comprises dissolving the lipidic amphiphiles, spraying the solutions, in a current of gas, to produce the powdered mixt.

Used for prodn. of hydrated, lipidic, lamellar phases for use in the food, cosmetic, pharmaceutical etc. industries. The process allows prodn. of lamellar phases on an industrial scale, without having to use other additives (such as surface active agents), which may have to be removed subsequently. The powdered prod. is extremely fine and may be readily dispersed in aq. media, contg. an active cpd. (medicament, dermatological agent, cosmetic etc.) which is encapsulated immediately.

Dwg.0/0

Derwent Class: B04; D13; D21

International Patent Class (Additional): A61K-007/00; A61K-009/50;

A61K-031/00; A61K-047/00; B01F-003/18; B01J-013/00; C07F-009/09;

BEST AVAILABLE COPY

C07H-003/02

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 02620

(54) Mélange pulvérulent de constituants lipidiques et de constituants hydrophobes, procédé pour la préparer, phases lamellaires lipidiques hydratées et procédé de fabrication, compositions pharmaceutiques ou cosmétiques comportant des phases lamellaires lipidiques hydratées.

(51) Classification internationale (Int. CL⁸). C 07 F 9/09; A 61 K 7/48, 31/00; C 07 H 3/02.

(22) Date de dépôt 17 février 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 33 du 19-8-1983.

(71) Déposant : Société dite : PARFUMS CHRISTIAN DIOR SA. — FR.

(72) Invention de : Gérard Redziniak et Alain Meybeck.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Z. Weinstein,
20, av. de Friedland, 75008 Paris.

La présente invention concerne généralement des phases lamellaires lipidiques hydratées et leur procédé de fabrication, ainsi que des compositions notamment à usage pharmaceutique, cosmétique ou analogues comprenant ces phases lamellaires lipidiques.

La présente invention a plus spécialement pour objet un procédé de préparation de mélanges pulvérulents de constituants lipidiques amphiphiles et de constituants hydrophobes, ledit mélange étant utilisé notamment pour la production de phases lamellaires lipidiques hydratées.

Les phases lamellaires lipidiques hydratées ont été abondamment décrites dans les publications scientifiques notamment par Perron R., (Revue Française du Corps Gras 1980, 27 (4) 173-183). Leur formation résulte d'une propriété caractéristique de certains lipides amphiphiles en présence d'un milieu aqueux. Les molécules des lipides amphiphiles sont constituées d'une partie hydrophile polaire ou non polaire et d'une partie hydrophobe. D'après M. M. Rieger (Cosmetics and Toiletries 1981, 96 35-38) une des conditions pour que le lipide amphiphile soit susceptible de former des phases lamellaires et pas seulement des agrégats micellaires est que l'encombrement de sa partie hydrophobe doit être au moins aussi important que celui de sa partie hydrophile.

Ces lipides sont susceptibles de former des couches lipidiques bimoléculaires (lamelles ou bicouches), séparées les unes des autres par une quantité plus ou moins importante d'eau ou de solution aqueuse qui peut être réduite à un simple film interstitiel. Les molécules desdits lipides formant les couches lipidiques sont placées les unes à côté des autres et orientées de manière à ce que leur partie hydrophobe soit située à l'intérieur de ladite couche. On appelle l'ensemble de ces couches lipidiques et du milieu aqueux interstitiel, une phase lamellaire lipidique hydratée.

Le liposome est une configuration particulière d'une phase lamellaire se présentant sous la forme d'une sphérule lipidique constituée d'une ou plusieurs bicouches concentriques alternant avec des compartiments aqueux. Les liposomes sont dispersés dans un milieu aqueux, et constituent une phase lamellaire très hydratée. Les conditions suivant lesquelles des lipides amphiphiles non polaires peuvent former des liposomes, ou "niosomes" ont été exposées par G. Vanlerberghe et al., (Colloques Nationaux du CNRS n° 938, Bordeaux 1978, Ed. CNRS 1979, p. 303-311).

On sait également que les liposomes peuvent être obtenus par dispersion dans un milieu aqueux d'une phase lamellaire, suivant divers procédés, notamment au moyen d'ultra-sons.

Les liposomes ont fait l'objet d'un grand nombre de publications, telles que par exemple les articles déjà cités et les articles suivants : Sessa G. et al., J. Lipid Res. 1968, 9, 310-318 ; Bangham A. D. et al., Meth. Membr. Biol. 1974, 1-68 ; D. A. Tyrrell et al., Biochim. Biophys. Acta 1976, 457, 259-302 ; Strianse S.J. Cosmetics & Toiletries 1978, 93, 37-41 ; Puisieux F., Labo-Pharma 1978, 281, 899-904 ; Nicolau C. et al., La Recherche 1981, 123, 748-749.

L'intérêt industriel des liposomes ou des phases lamellaires hydratées, réside dans le fait que des substances possédant des propriétés intéressantes peuvent être incorporées, soit dans les bicouches lipidiques pour les substances partiellement ou totalement hydrophobes, soit en solution dans le milieu aqueux situé entre deux bicouches ou encapsulées dans des liposomes pour les substances hydrosolubles.

Les applications de ces produits sont très nombreuses en particulier en alimentation, cosmétique ou pharmacie.

Des substances très variées peuvent être incorporées

aux phases lamellaires ou aux liposomes, notamment dans un but de protection des substances fragiles contre les agents extérieurs, ou d'amélioration de la pénétration de certaines substances dans les tissus biologiques. Il est également possible de modifier les propriétés physico-chimiques des phases lamellaires ou des liposomes eux-mêmes par incorporation aux bicouches lipidiques de certains composés comme les stérols, par exemple le cholestérol (Vanderberghe G. et al., cité ci-dessus ; Grégoriadis G., Biochem J. 19, 196, 591) pour notamment contrôler la perméabilité et la stabilité des bicouches lipidiques.

L'addition des composés hydrophobes comme les stérols augmente le rapport groupement hydrophobe/groupement hydrophile dans la phase lamellaire, ce qui est en accord avec la condition de stabilité des phases lamellaires exposée par M.M. Rieger (cité ci-dessus). Ainsi, l'addition de tels composés hydrophobes rend possible la formation de phases lamellaires avec des lipides amphiphiles qui ne pourraient en former s'ils étaient employés seuls. Il est également possible d'incorporer aux phase lamellaires des composés amphiphiles dont la partie hydrophile sera chargée positivement ou négativement (demandes de brevets françaises n° 78-22985 et 78-13632) par exemple, le phosphate de dicétyle attribue aux liposomes une charge négative, tandis que la stéarylamine apporte une charge positive.

Un certain nombre de procédés de production de telles phases lamellaires, et de liposomes sont déjà connus. Un des procédés le plus couramment utilisé consiste dans un premier temps à dissoudre le ou les lipides amphiphiles et éventuellement la ou les substances hydrophobes dans un solvant volatil approprié. La solution obtenue est placée dans le ballon d'un évaporateur rotatif. Après évaporation du solvant on obtient un film adhérent à la paroi du ballon. On introduit alors dans ce dernier de l'eau ou éventuellement la solution aqueuse à encapsuler

et l'on soumet le tout à une vigoureuse agitation. On obtient alors une suspension de liposomes qui peut être, éventuellement, homogénéisée par ultra-sons. Un des inconvénients de ce procédé réside dans l'obtention du film qui ne peut être obtenu que très difficilement à une échelle industrielle.

Selon un autre procédé décrit notamment dans la demande française n° 78-22985, la solution aqueuse à encapsuler est dispersée dans un solvant insoluble ou peu soluble dans l'eau en présence d'un lipide ou d'un surfactif amphiphile, il se forme alors des microgouttes de ladite solution aqueuse que l'on émulsifie ensuite dans un milieu aqueux en présence d'un excès d'un lipide ou surfactif qui peut être identique ou différent de celui utilisé précédemment. Le solvant insoluble est éliminé avant ou après l'émulsification, par exemple par insufflation d'air à la surface du liquide. Ce procédé nécessite une élimination totale du solvant utilisé ce qui présente de nombreuses difficultés, notamment à une échelle industrielle. De plus, il ne permet pas la production de phases lamellaires peu hydratées.

Il est également possible de préparer des liposomes selon le procédé du brevet Suisse N° 623,236 en mettant en contact, d'une part, au moins un lipide amphiphile liquide dispersible dans l'eau, dont la partie hydrophile est ionique, et d'autre part, la phase aqueuse à encapsuler. Le mélange est alors soumis à une agitation vigoureuse pour obtenir une phase lamellaire qui peut être par la suite dispersée dans l'eau ou une solution aqueuse. Dans ce procédé, pour incorporer des composés hydrophobes, il est nécessaire d'employer des composés tensio-actifs à propriété émulsifiante d'autant plus forte que le caractère hydrophobe du composé à incorporer est plus marqué. Ces tensio-actifs sont très souvent incompatibles avec de nombreuses applications des liposomes par exemple pharmaceutiques ou cosmétiques.

Selon un autre procédé décrit dans la demande Française N° 78-13632, on prépare une solution contenant au moins un lipide amphiphile, au moins un composé biologiquement

actif et éventuellement au moins un adjuvant. On lyophilise cette solution pour éliminer le solvant et le mélange des constituants est obtenu sous forme d'une poudre qui peut être conservée dans des récipients scellés jusqu'à son utilisation pour former notamment des liposomes. Cette dernière étape consiste à disperser ladite poudre dans un milieu aqueux convenable. Ce procédé présente des inconvénients liés notamment aux techniques classiques de lyophilisation qui sont relativement complexes et onéreuses et de plus qui ont un débit de production relativement limité.

Les différents procédés connus décrits ci-dessus présentent donc de nombreux inconvénients ne permettant pas notamment une production industrielle aisée ou peu coûteuse de phases lamellaires. Ces inconvénients sont principalement dus aux difficultés pour obtenir un mélange intime des constituants de base formant les phases lamellaires, en d'autres termes les lipides amphiphiles, et éventuellement les substances hydrophobes. Pour faciliter la dispersion des constituants de base des phases lamellaires, dans un milieu aqueux, il est souvent nécessaire d'utiliser des produits additionnels à propriété tensio-active. Comme ces produits ont souvent des effets indésirables, par exemple vis-à-vis de l'organisme, il est nécessaire de les éliminer complètement, ce qui n'est pas toujours possible même par dialyse. On entend par l'expression "constituants de base", les composés utilisés pour former les couches lipidiques de la phase lamellaire lipidique, à savoir au moins un lipide amphiphile ou un mélange de un ou plusieurs lipides amphiphiles et éventuellement d'un ou plusieurs composés partiellement ou totalement hydrophobes.

La présente invention a pour but de remédier à tous ces inconvénients en proposant un nouveau procédé de préparation de phases lamellaires lipidiques hydratées, et plus particulièrement un nouveau procédé de préparation

d'un mélange pulvérulent de constituants lipidiques amphiphiles avec éventuellement des constituants hydrophobes ou partiellement hydrophobes. Ce procédé est d'une grande simplicité et permet de produire en

5 continu de grandes quantités de mélanges et donc de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes, sans pour cela nécessiter notamment l'utilisation de produits additionnels à propriété tensio-active.

A cet effet, la présente invention a pour objet

10 un procédé de préparation d'un mélange pulvérulent d'au moins un constituant lipidique amphiphile et éventuellement d'au moins un constituant à caractère hydrophobe ou partiellement hydrophobe, ledit mélange étant notamment utilisé pour la formation de phases lamellaires

15 lipidiques hydratées telles que par exemple des liposomes, ou analogues, ledit procédé consistant à dissoudre le ou lesdits constituants lipidiques amphiphiles et éventuellement le ou les constituants hydrophobes dans un solvant pour former une solution desdits constituants,

20 caractérisé en ce qu'on atomise ladite solution dans un courant d'un fluide gazeux pour produire ledit mélange pulvérulent. Ainsi, il est possible d'obtenir une poudre ~~extrêmement fine~~ qui peut être très facilement dispersée dans un milieu aqueux par des méthodes connues de

25 dispersion, pour donner naissance à une phase lamellaire plus ou moins hydratée suivant le rapport quantité de produit dispersé/quantité du milieu aqueux utilisé.

De plus, ce procédé permet d'obtenir un produit en poudre qui peut être facilement stocké en vue de son

30 utilisation ultérieure, et donc ainsi de produire la phase lamellaire lipidique hydratée par dispersion de la poudre dans un milieu aqueux convenable, contenant éventuellement un composé actif à encapsuler immédiatement avant son utilisation par exemple comme médicament, ou produit traitant en dermatologie,

35 cosmétique ou analogues, et plus particulièrement quand le composé à propriété active intéressante est relativement instable et ne peut être préparé qu'immédiatement avant

son utilisation.

Le procédé de l'invention consiste donc à dissoudre dans un solvant ou un mélange de solvants appropriés les constituants de base, en d'autres termes
5 au moins un lipide amphiphile et éventuellement un constituant hydrophobe ou partiellement hydrophobe que l'on souhaite incorporer aux bicouches lipidiques.

La solution obtenue est alors atomisée. Cette opération consiste notamment à introduire sous forme
10 de gouttelettes très fines, par exemple au moyen d'un gicleur, la solution dans une enceinte traversée par un fluide gazeux porté à une température supérieure au point d'ébullition du solvant utilisé. Sous l'action de la chaleur, le solvant est vaporisé et entraîné par
15 le courant gazeux. Dans la zone prévue de l'appareil où la température du courant de fluide gazeux devient inférieure à la température de transition du mélange desdits constituants de base une poudre extrêmement fine se forme, cette poudre étant récupérée par un dispositif par exemple, un cyclone et recueillie à
20 la base de ce dispositif. Le mélange ainsi recueilli des constituants de base dissous dans la solution de départ est homogène et constitué de particules extrêmement fines.

Ainsi, le procédé de l'invention permet de traiter des quantités importantes de solution et donc de
25 produire industriellement un mélange pulvérulent qui peut être notamment utilisé pour la production de phases lamellaires lipidiques hydratées tel que des liposomes ou analogues. En effet, comme les constituants de base sont dissous dans un solvant, il n'existe aucun problème
30 d'agitation d'un volume important de solution, et il est possible d'atomiser un débit relativement élevé de solution sans utiliser un appareillage complexe et onéreux. De plus, la puissance énergétique nécessaire à l'atomisation d'une solution et l'évaporation du
35 solvant est nettement inférieure à la puissance énergétique consommée par la technique antérieure de lyophilisation.

sation.

Avantageusement, la température d'atomisation est comprise entre environ 60°C et environ 100°C.

Il est bien entendu possible d'atomiser selon le procédé de l'invention une solution contenant qu'un seul constituant, c'est-à-dire un lipide amphiphile, si l'on désire produire des bicouches lipidiques constituées que de ce seul constituant. Toutefois, les bicouches lipidiques plus généralement utilisées sont constituées par un mélange de plusieurs constituants, par exemple au moins un constituant lipidique amphiphile et éventuellement au moins un constituant hydrophobe ou partiellement hydrophobe.

Tout lipide amphiphile susceptible de former des phases lamellaires peut être utilisé dans le procédé de l'invention. Toutefois, il est nécessaire que ces lipides amphiphiles soit seul, soit en présence de substances partiellement ou totalement hydrophobes, puissent se prêter à l'atomisation, c'est-à-dire que la température de transition du lipide amphiphile ou du mélange soit convenable pour obtenir un atomisat sous forme de poudre.

Dans le cas de la production d'un mélange contenant au moins une substance hydrophobe ou partiellement hydrophobe, pour permettre la formation de phases lipidiques lamellaires, la proportion pondérale du ou des constituants lipidiques amphiphiles dans l'ensemble des constituants de base dissous dans la solution de départ, c'est-à-dire l'ensemble des constituants lipidiques amphiphiles et constituants hydrophobes, doit être supérieure à 50% au moins, et de préférence supérieure à 70% environ.

Comme lipide amphiphile convenable, on peut utiliser par exemple des composés appartenant à la famille des phospholipides, des glycolipides ou phospho-amino-lipides tels que par exemple une lécithine d'oeuf ou de soja, une phosphatidylsérine, un cérébroside ou une sphingomyéline.

Les substances hydrophobes ou partiellement hydrophobes qui sont convenables pour être mélangées à au moins une substance lipidique amphiphile dans la solution avant atomisation, sont extrêmement variées et sont choisies en fonction des propriétés que l'on recherche à conférer d'une part au mélange pulvérulent, et d'autre part, aux phases lamellaires ou aux liposomes produits à partir du mélange pulvérulent.

A titre d'exemple, les substances hydrophobes ou partiellement hydrophobes qui peuvent être utilisées, sont des stéroïdes ou leurs esters, tels que le cholestérol, le β -sitostérol, l'œstradiol, le lanostérol, le stigmasterol, le γ -oryzanol ; des acides gras aliphatiques ou leurs esters tels que par exemple l'acide stéarique, l'acide ximéninique, le myristate d'isopropyle ou analogues; des acides gras triterpéniques ou leurs esters tels que par exemple l'acide glycyrrhétinique ou analogues; des alcools gras primaires ou secondaires ou leurs esters tels que par exemple le phosphate dicétylique; des amines grasses aliphatiques telles que par exemple la stéarylamine; des acides aminés acylés par un acide gras tels que par exemple l'acide stéaroyl-L-glutamique; des polypeptides tels que par exemple des polypeptides d'hydrolysats d'élastine; des vitamines par exemple un tocophérol, avantageusement le α -tocophérol; des extraits d'origine animale ou végétale tels que par exemple des extraits embryonnaires, ou des extraits d'aloès; ou des phénols pouvant comporter un ou plusieurs substituants parmi les groupes radicaux alcoxy, alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, carboxy, formyle, tels que par exemple la vanilline

Toutefois, cette liste de constituants hydrophobes pouvant être utilisés pour former un mélange pulvérulent selon le procédé de l'invention n'est pas limitative.

De plus, il peut être avantageux mais non indispensable de choisir comme constituant lipidique amphiphile et/ou comme constituant hydrophobe, un composé biologi-

quement actif et/ou possédant des propriétés organoleptiques et/ou physico-chimiques intéressantes.

5 Par ailleurs, le solvant destiné à préparer la solution devant être atomisée est choisi d'une part selon sa capacité de dissolution des constituants de base décrits ci-dessus, et d'autre part en fonction de son point d'ébullition qui ne doit pas être trop élevé afin d'éviter l'utilisation d'une température d'atomisation qui risquerait de dégrader lesdits constituants de base. Il est
10 également possible, selon l'invention, d'utiliser un mélange de solvants miscibles entre eux dans les proportions appropriées pour répondre aux conditions énoncées ci-dessus. La dissolution des constituants est effectuée avant ou après le mélange des solvants, cette
15 dissolution pouvant demander éventuellement un chauffage léger, par exemple à une température d'environ 40°C.

Les solvants couramment employés sont le chloroforme, le méthanol, l'éthanol ou un mélange chloroforme-méthanol, chloroforme-éthanol à 33% de méthanol ou
20 d'éthanol respectivement.

Selon une autre caractéristique de l'invention, le fluide gazeux utilisé dans l'atomisation doit être sensiblement et chimiquement inerte vis-à-vis des constituants de base dissous dans la solution de départ. Toutefois,
25 comme l'opération d'atomisation est relativement brève, le temps de contact entre les constituants de base et le gaz vecteur est très court, il est possible d'utiliser généralement de l'air sans risque d'oxydation desdits constituants. Bien entendu, il peut être nécessaire de
30 choisir des gaz plus inertes que l'air, par exemple de l'azote ou analogue notamment dans le cas où la température d'atomisation est relativement élevée, ou l'un des constituants de base est très sensible à l'oxydation.

Avantageusement, le débit gazeux est réglé de
35 façon à éviter qu'une partie de la poudre formée ne

soit perdue par entraînement dans le courant de fluide gazeux.

Comme déjà décrit précédemment, le fluide gazeux doit être, à l'entrée de l'enceinte de l'appareil d'atomisation, à une température, appelée température d'atomisation, supérieure à celle d'ébullition du solvant utilisé. Toutefois, la température de ce fluide gazeux ne doit pas empêcher la formation de la poudre dans la zone prévue de l'appareil, c'est-à-dire que dans cette zone, le fluide gazeux doit être à une température inférieure à la température de transition du mélange de constituants dissous dans la solution de départ.

Bien entendu, le procédé de production d'un mélange pulvérulent selon l'invention peut être réalisé de façon continue ou discontinue, la poudre étant recueillie directement à la sortie du cyclone soit pour être stockée comme produit, soit pour être utilisée immédiatement, notamment pour la formation de phases lamellaires hydratées tels que des liposomes.

L'invention a également pour objet un mélange pulvérulent de constituants lipidiques avec éventuellement au moins un constituant hydrophobe ou partiellement hydrophobe obtenu par le procédé décrit ci-dessus. Ce mélange présente notamment la caractéristique de pouvoir être très facilement dispersé dans une solution aqueuse.

L'invention a encore pour objet un procédé de préparation de phases lamellaires lipidiques hydratées telles que des liposomes, ou analogues, caractérisé en ce qu'il consiste à disperser le mélange pulvérulent décrit ci-dessus dans un milieu aqueux convenable.

Le mélange pulvérulent obtenu par atomisation est dispersé dans le milieu aqueux par une méthode classique telle que par exemple, le brassage l'homogénéisation ou la sonication.

Avantageusement, le mélange pulvérulent précité peut être recueilli directement dans le récipient où s'effectue

l'opération de dispersion dans le milieu aqueux précité, après le moyen de récupération de la poudre, par exemple après le cyclone, à sa partie inférieure. Ainsi, on réalise une production en continu soit de phases lamellaires
5 peu hydratées, soit de liposomes.

Les différents milieux aqueux utilisés pour la préparation de phases lamellaires hydratées peuvent être soit de l'eau, soit des solutions de diverses substances dont le choix dépendra des propriétés que l'on désire
10 conférer aux phases lamellaires hydratées. Par exemple, la solution aqueuse destinée à être encapsulée dans les phases lamellaires ou liposomes peut contenir des substances ayant des propriétés biologiques, organoleptiques, physico-chimiques ou physiologiques intéressantes. A titre d'exemple
15 non limitatif, la solution à encapsuler peut contenir des enzymes, des antibiotiques, des polypeptides tels que des polypeptides d'élastine. Le milieu de dispersion peut être également une solution de chlorure de sodium isotonique.

Selon un premier mode de réalisation de l'invention, il est possible de disperser le mélange pulvérulent obtenu par atomisation directement dans une quantité
20 relativement importante du milieu aqueux pour obtenir directement la concentration pondérale désirée en phases lamellaires.

Par exemple on disperse le mélange pulvérulent atomisé dans un milieu aqueux dans lequel est dissoute éventuellement une substance à encapsuler pour obtenir
25 une concentration pondérale en mélange pulvérulent dans la suspension inférieure à 50% environ. On obtient ainsi une suspension de phases lamellaires très hydratées dans lesquelles la substance dissoute est encapsulée. On préfère réaliser des suspensions de concentration pondérale en mélange pulvérulent comprise entre 10% environ et 25% environ.
30

Ainsi, le rendement d'encapsulation de la substance dissoute dans le milieu aqueux est compris entre
35 20% environ et 50% environ. Ce rendement d'encapsulation est élevé car il est possible pour obtenir des phases

lamellaires hydratées, de disperser le mélange pulvérulent atomisé dans une quantité relativement faible de milieu aqueux.

5 Suivant une variante du procédé de l'invention, on disperse le mélange pulvérulent atomisé dans une quantité relativement faible d'un milieu aqueux contenant
10 avantageusement les substances que l'on souhaite encapsuler, ladite dispersion étant homogénéisée pour assurer un très bon mélange, par exemple à l'aide d'un broyeur à rouleaux. La concentration pondérale en mélange pulvérulent dans le mélange obtenu est par exemple supérieure à 50% environ. On obtient ainsi une phase lamellaire peu hydratée.

15 Cette phase lamellaire peut être soit utilisée directement comme produits industriels, et à ce moment-là, la concentration pondérale en mélange pulvérulent est comprise avantageusement entre 60% environ et 75% environ, soit cette phase lamellaire peu hydratée peut être diluée dans une nouvelle quantité du milieu aqueux déjà utilisé, ou dans un nouveau milieu aqueux de dispersion, pour former
20 une phase lamellaire très hydratée, c'est-à-dire une suspension de liposomes, avantageusement pour obtenir une concentration pondérale en mélange pulvérulent comprise entre 0,1% environ et 10% environ. Ainsi, dans cette variante, on obtient un rendement d'encapsulation très élevé qui est
25 supérieur à 50% environ.

 Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, le milieu aqueux de dispersion précité est iso-osmotique vis-à-vis de la solution aqueuse à encapsuler.

30 Par ailleurs, ce procédé permet d'obtenir des phases lamellaires ou liposomes de taille très petite, par exemple inférieure ou égale à 3 microns, ce qui a pu être vérifié par une étude au microscope électronique.

 Il est également possible, si on le désire, d'obtenir une homogénéisation plus poussée de la suspension de liposomes, par exemple au moyen d'une sonication prolongée.
35 La présente invention a encore pour objet des

phases lamellaires lipidiques hydratées telles que des liposomes ou analogues préparées selon le procédé décrit

ci-dessus. Avantageusement, les phases lamellaires contiennent des substances encapsulées possédant des propriétés utiles, notamment dans les domaines pharmaceutique, cosmétique, alimentaire ou autre.

5 Enfin, l'invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques ou cosmétiques, contenant des phases lamellaires lipidiques préparées selon le procédé ci-dessus, notamment comme véhicule pour des substances actives.

10 Selon le procédé de l'invention, il est possible de réaliser un mélange intime des constituants de base des phases lamellaires lipidiques, à savoir un mélange d'un ou de plusieurs composés lipidiques ~~amphiphiles~~ et d'un ou plusieurs composés hydrophobes, sans nécessiter l'utilisation de composés additionnels tels que des composés tensio-actifs.

15 En outre, il est possible de produire des phases lamellaires lipidiques hydratées à partir du mélange pulvérulent atomisé de l'invention, par dispersion de celui-ci dans une quantité de milieux aqueux relativement faible et en conséquence d'obtenir un rendement d'encapsulation des composés dissous

20 dans le milieu aqueux, élevé.

 Par ailleurs, ce procédé permet de produire des phases lamellaires lipidiques hydratées selon une méthode de fabrication continue ou discontinue. Il peut être de plus utilisé très aisément à échelle industrielle, avec un prix

25 de revient de fabrication inférieur à ceux des procédés connus.

 Par ailleurs, le mélange pulvérulent obtenu par atomisation peut être facilement dispersé dans un milieu aqueux ce qui permet d'obtenir des phases lamellaires lipidiques peu hydratées ou des phases lamellaires lipidiques

30 très hydratées.

 L'invention sera mieux illustrée et d'autres caractéristiques, détails et avantages de celle-ci apparaîtront plus clairement au vu des exemples suivants non limitatifs, et donnés uniquement à titre d'illustration de la présente invention.

35

Exemple 1

Dans un bécher de 100 ml on introduit 9 g de phosphatidylsérine et 1 g de bêta-sitostérol que l'on dissout, à l'aide d'une agitation magnétique, dans 50 ml de chloroforme. A la solution obtenue (solution A) on
5 ajoute, en maintenant l'agitation, 0,1 g de stéaroyl-glutamate de sodium en solution dans 25 ml de méthanol (solutionB). Le mélange obtenu est vaporisé dans l'enceinte d'un atomiseur alimentée par de l'air dont on aura réglé la température à 75°C. On recueille dans un récipient placé
10 à la base de l'appareil une très fine poudre blanche.

Cette poudre ainsi obtenue est introduite dans un bécher de 500 ml contenant 100 ml d'une solution contenant 2 % d'hyaluronidase et 0,9 % de chlorure de sodium (solutionC). L'homogénéisation du mélange est assurée à
15 température ordinaire grâce à une agitation magnétique maintenue pendant une heure. On obtient une dispersion ayant l'aspect d'un gel. Celle-ci, transvasée dans un récipient de 1,5 l muni d'une agitation à hélice est diluée dans 900 ml de soluté physiologique (solution aqueuse à
20 0,9% de chlorure de sodium). On réalise ainsi une suspension opalescente.

L'observation au microscope électronique de cette suspension révèle la présence de liposomes de taille inférieure à 3 microns.

25 Exemple 2

Dans un bécher de 100 ml contenant un mélange composé de 50 ml de chloroforme et de 25 ml de méthanol, on introduit 9,9 g de sphingomyéline et 0,1 g de phosphate dicytélique et on agite. La solution obtenue est atomisée
30 comme dans l'exemple précédent à 75°C. La poudre recueillie à la sortie de l'appareil est intimement mélangée à 100 ml d'une solution aqueuse à 1% d'alpha-chymotrypsine et 0,9 % de chlorure de sodium, à l'aide d'une agitation magnétique

- pendant une heure suivi d'une sonication pendant 20 minutes. On dilue, comme dans l'exemple précédent, dans 900 ml de soluté physiologique. On obtient une solution bleutée. La taille des liposomes, déterminée par évaluation du mouvement Brownien des particules (appareil du type Nano-Sizer), est légèrement inférieure à 0,1 micron. On détermine le rendement d'encapsulation de 1'α-chymotrypsine après filtration sur gel (sépharose CL-4B) de la solution bleutée. Le rendement d'encapsulation de 1'α-chymotrypsine par rapport à 1'α-chymotrypsine dissoute dans la solution aqueuse de dispersion est de 40 %.

Exemples 3 à 9

- On effectue des préparations de liposomes, suivant la méthode décrite à l'exemple 1, avec les constituants indiqués au Tableau I ci-joint.

Tableau I

| Ex. | SOLUTION A dans 50 ml de chloroforme | | | | SOLUTION B dans 25 ml de méthanol | | C° Atom- sation | SOLUTION C Quantité uti- lisée : 100 ml |
|-----|---|---------------|-----------------------------|----------------|--------------------------------------|---------------|-----------------------|---|
| | nature du produit | Poids (g.) | Nature du produit | poids. (g.) | Nature du produit | Poids (g.) | | |
| No. | | | | | | | °C | Nature des pro- duits et con- centrations |
| 3 | Cérébroside | 8 | Cholestérol | 2 | Néant | — | 75 | Streptomycine 0,1% Na Cl 0,9% |
| 4 | Lécithine de Soja | 9 | 3-oestradiol | 1 | Néant | — | 75 | Na Cl 0,9% |
| 5 | Lécithine de Soja | 9,9 | Néant | — | Vanilline | 0,1 | 60 | Na Cl 0,9% |
| 6 | Lécithine de Soja | 9 | γ-oryzanol | 1 | Néant | — | 80 | Na Cl 0,9% |
| 7 | Lécithine de Soja | 8 | Cholestérol | 2 | Néant | — | 75 | Extrait d'aloès 10% NaCl 0,9 % |
| 8 | Lécithine de Soja | 9,5 | Cholestérol | 0,5 | Néant | — | 75 | Hydrolysat d'élasti- ne 1% extrait em- bryonnaire 1%, Na Cl 0,9% |
| 9 | Lécithine de Soja | 8,9 | Cholestérol α-tocophérol | 1 0,1 | Néant | — | 75 | Na Cl 0,9% |

Exemple 10

La préparation d'une poudre atomisée est réalisée suivant la méthode décrite à l'exemple 1 à partir de 15g de lécithine de Soja et 3g de Lanostérol dans 50ml de chloroforme. L'atomisation est conduite à 75°C. On mélange à la spatule la poudre jaune pâle obtenue avec 6ml d'une solution aqueuse contenant 5% de Pyrrolidone-carboxylate de sodium, 5% de lactate de sodium et 0,9% de chlorure de sodium, puis on homogénéise à l'aide d'un broyeur à rouleaux.

On obtient une phase lamellaire ayant la consistance d'un gel visqueux dont les caractéristiques sont vérifiées par diffraction aux rayons X. Cette phase lamellaire pourra être utilisée sous cette forme, notamment pour la préparation de produits cosmétiques.

Il est également possible de disperser cette phase lamellaire lipidique peu hydratée dans 200ml d'une solution aqueuse contenant 0,9% de chlorure de sodium pour obtenir une suspension de phases lamellaires très hydratées ou liposomes. Le rendement d'encapsulation mesuré de Pyrrolidone-carboxylate de sodium est de 60%.

Exemple 11

Dans un bécher de 500ml, on introduit 0,17 g d'hydrolysate d'élastine dissous dans 100ml d'éthanol à 96%. On ajoute ensuite tout en agitant 200ml de chloroforme et 0,34g de lécithine de soja. Le mélange est atomisé à 80°C. La poudre blanche obtenue est mise en suspension dans 50 ml de soluté physiologique au moyen d'une agitation magnétique pendant une heure. L'observation au microscope électronique révèle l'existence de liposomes de taille inférieure au micron. La sonication de cette suspension permet d'obtenir une solution opalescente bleutée contenant des liposomes dont la taille ne dépasse pas 0,2 microns.

Exemple 12

Dans un bécher de 500 ml on introduit 90 g de lécithine de soja et 10 g de cholestérol. On disperse ce

mélange dans 400 ml de chloroforme. La solution ainsi obtenue est atomisée à 75°C. L'atomisat, qui apparaît comme une poudre blanche, est directement recueilli dans 1 litre de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, contenant 1 g de superoxydismutase (S. O. D.), soumis à une vigoureuse agitation magnétique. A la fin de l'atomisation, on poursuit l'agitation pendant une heure à température ambiante. La suspension laiteuse obtenue est ensuite dispersée dans 9 litres de solution de chlorure de sodium à 0,9 %. On agite à l'homogénéisateur à rotor à palettes pendant 15 minutes à température ambiante. L'observation au microscope électronique permet de visualiser des liposomes de taille moyenne de l'ordre du micron.

15

Exemple 13

Dans un bécher de 100 ml on introduit 5 g de lécithine de soja, 4 g de cholestérol et 1 g de γ - oryzanol. On dissout ce mélange dans 75 ml de chloroforme. La solution ainsi obtenue est atomisée à 75°C . L'atomisat est recueilli directement dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % contenant 1 g d'hydrolysate de collagène. On soumet le mélange ainsi obtenu à une homogénéisation puis la suspension obtenue est ensuite dispersée dans 900 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9%.

Exemple 14

30 Dans un bécher de 100 ml on introduit 4 g de lécithine de soja, 4 g de sphingomyéline et 2 g de cholestérol dissous dans 75 ml de chloroforme. La solution ainsi obtenue est atomisée à 75°C. L'atomisat est directement recueilli dans un litre d'une solution à 0,5 %
35 de d-glucose. On soumet cette solution à une vigoureuse

agitation pour obtenir une homogénéisation.

- Les exemples 15 à 20 suivants indiquent des compositions utilisées notamment en cosmétique, réalisées à partir de suspensions de phases lamellaires ou de phases lamellaires elles-mêmes obtenues par le procédé de l'invention qui sont mélangées à un excipient compatible avec l'organisme humain, et notamment avec la peau, et permettant une application de cette suspension sur la peau. Ainsi, le constituant actif est incorporé ou encapsulé dans les phases lamellaires produites industriellement par le procédé de l'invention. La suspension précitée ou la phase lamellaire est mélangée à un excipient convenable pour produire par exemple des crèmes, des laits ou baumes pouvant être appliqués notamment sur la peau.
- Selon un procédé analogue il peut être également fabriqué des compositions pharmaceutiques, le constituant encapsulé ou incorporé ayant des propriétés intéressantes d'un point de vue biologique ou physiologique. Ces compositions peuvent être sous une forme solide, pâteuse, liquide selon l'excipient utilisé.

Exemple 15

Préparation d'une crème de soin de la peau hydratante

Composition : Suspension à l'élastine , 10g
(selon l'exemple 11)
Excipient émulsionné
huile dans eau 90 g

Utilisation : applications quotidiennes sur la peau.

Exemple 16

Crème de soin de la peau à propriétés stimulantes

Composition : Suspension à l'oryzanol
(selon l'exemple 6) 10g

Excipient émulsionné

huile dans eau 90 g

Utilisation: applications quotidiennes sur la peau

Exemple 175 Crème de soin de la peau à propriétés protectricesComposition : Suspension au Tocophérol
(selon l'exemple 9) 10 gExcipient émulsionné
huile dans eau 90 g10 Utilisation: applications le soir pour préparer la
peau à l'exposition aux intempéries
le lendemain.Exemple 18Lait hydratant pour le corps15 Composition : Suspension à l'extrait d'Aloès
(selon l'exemple 7) 10 gExcipient émulsionné
huile dans eau 90 g20 Utilisation: application après le bain ou
après-soleil.Exemple 19Baume protecteur pour les lèvresComposition : Phase lamellaire au Lanostérol
(selon l'exemple 10) 10 g

25 Excipient gras 90g

Utilisation : application sur les lèvres
pour protéger des intempéries.Exemple 20Traitement stimulant anti-rides30 Composition : Suspension à l'extrait
embryonnaire
(selon l'exemple 8) 30 g

Excipient gélifié 70g

35 Utilisation: application sur le visage une fois
par semaine.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un mélange pulvérulent d' au moins un constituant lipidique amphiphile et éventuellement d'au moins un constituant à caractère hydrophobe ou partiellement hydrophobe, ledit mélange étant notamment
5 utilisé pour la formation de phases lamellaires lipidiques hydratées telles que par exemple, liposomes, ou analogues , ledit procédé consistant à dissoudre le ou lesdits constituants lipidiques amphiphiles et éventuellement le ou les constituants hydrophobes dans un solvant
10 pour former une solution desdits constituants, caractérisé en ce qu'il consiste à atomiser ladite solution dans un courant d'un fluide gazeux pour produire ledit mélange pulvérulent.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé
15 en ce que la température d'atomisation est sensiblement supérieure à la température d'ébullition du solvant précité, et en ce que dans la zone de formation de la poudre la température du courant de fluide gazeux précité est inférieure à la température de transition du mélange
20 précité de constituants lipidiques amphiphiles et éventuellement de constituants hydrophobes.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la température d'atomisation est comprise entre environ 60°C et environ 100°C.

25 4. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la proportion pondérale du ou des constituants lipidiques amphiphiles précités dans l'ensemble des constituants dissous dans le solvant avant atomisation est supérieure à 50%.

30 5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la proportion pondérale précitée en constituant lipidique amphiphile est supérieure à 70%.

6. Procédé selon l'une des revendications des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'au

moins l'un des constituants lipidiques amphiphiles ou au moins l'un des constituants hydrophobes précités est un composé biologiquement actif et/ou possède des propriétés organoleptiques, et/ou physico-chimiques.

- 5 7. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que les constituants lipidiques amphiphiles précités sont choisis parmi les composés appartenant à la famille des glycolipides, phospholipides ou phospho-amino-lipides.
- 10 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que les constituants lipidiques amphiphiles précités sont choisis parmi le groupe comprenant: la lécithine des œufs ou d'œuf, une phosphatidylsérine, un cérebroside ou une sphingomyéline.
- 15 9. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que les constituants à caractère hydrophobes ou partiellement hydrophobes précités sont choisis parmi le groupe comprenant les stérols ou leurs esters, les acides gras aliphatiques ou leurs esters, les
- 20 acides gras triterpéniques ou leurs esters, des alcools gras primaires ou secondaires ou leurs esters, des amines grasses aliphatiques, des acides aminés acylés par un acide gras, des polypeptides, des vitamines, des extraits d'origine animale ou végétale, ou des phénols pouvant comporter
- 25 un ou plusieurs substituants parmi les groupes alcoxy, alkyle, comprenant 1 à 4 atomes de carbone, carboxy ou formyle.
- 30 10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que les constituants hydrophobes précités sont choisis par le groupe comprenant le cholestérol, le β -sitostérol, l'œstradiol, le lanostérol, le stigmastérol, le γ -oryzanol, l'acide stéarique, l'acide ximéninique, le myristate d'isopropyle, l'acide glycyrrhétinique, le phosphate dicétylique, la stéarylamine, l'acide stéaroyl -
- 35 L-glutamique, des polypeptides d'hydrolysats d'élastine, un tocophérol, des extraits embryonnaires, des extraits

d'aloès ou la vanilline.

5 11. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le solvant précité est constitué d'un solvant ou d'un mélange de solvant dont au moins un est un solvant des constituants lipidiques amphiphiles et/ou des constituants hydrophobes précités, ledit solvant ou mélange de solvant ayant un point d'ébullition inférieur à la température de dégradation desdits constituants amphiphiles ou hydrophobes dissous.

10 12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que les solvants sont choisis parmi le groupe comprenant le chloroforme, le méthanol, l'éthanol ou des mélanges chloroforme-méthanol, chloroforme-éthanol, de préférence comportant 33% de méthanol ou d'éthanol.

15 13. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le fluide gazeux utilisé pour atomiser la solution précitée est un gaz sensiblement chimiquement inerte vis à vis des constituants dissous dans ladite solution, par exemple l'air ou l'azote.

20 14. Mélange pulvérulent d'au moins un constituant lipidique amphiphile et éventuellement d'au moins un constituant à caractère hydrophobe ou partiellement hydrophobe, caractérisé en ce qu'il est obtenu par le procédé selon l'une des revendications précédentes.

25 15. Procédé de préparation de phases lamellaires lipidiques hydratées telles que des liposomes par exemple caractérisé en ce qu'il consiste à disperser le mélange pulvérulent selon la revendication 14, dans un milieu aqueux convenable.

30 16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le mélange pulvérulent est recueilli directement dans le milieu aqueux précité soumis à une agitation pour disperser ledit mélange pulvérulent.

35 17. Procédé selon les revendications 15 ou 16, caractérisé en ce qu'on disperse le mélange pulvérulent dans une quantité déterminée du milieu aqueux précité

pour obtenir une concentration pondérale désirée en mélange pulvérulent.

5 18. Procédé selon l'une des revendications 15 à 17, caractérisé en ce que le milieu aqueux précité contient au moins une substance biologiquement active et/ou ayant des propriétés organoleptiques, et/ou physico-chimiques.

10 19. Procédé selon la revendication 17 ou 18, caractérisé en ce que la concentration pondérale précitée en mélange pulvérulent dans la suspension de phases lamellaires lipidiques hydratées est égale au plus à 50% environ, de préférence est comprise entre 10% environ et 25% environ.

15 20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que le rendement d'encapsulation dans les phases lamellaires lipidiques hydratées précitées de la substance précitée dissoute dans le milieu aqueux précité, est comprise entre 20% environ et 50% environ.

20 21. Procédé selon l'une des revendications 15, 16, 17 ou 18 caractérisé en ce qu'on disperse le mélange pulvérulent précité dans une faible quantité de milieu aqueux pour obtenir des phases lamellaires peu hydratées.

22. Procédé selon la revendication 21, caractérisé en ce que la concentration pondérale en mélange pulvérulent dans le milieu aqueux précité est comprise entre 60% et 75% environ.

25 23. Procédé selon la revendication 21 ou 22, caractérisé en ce que lesdites phases lamellaires peu hydratées sont obtenues par dispersion du mélange pulvérulent précité dans le milieu aqueux précité par broyage, par exemple au moyen d'un broyeur à rouleaux.

30 24. Procédé selon l'une des revendications 21 à 23, caractérisé en ce que la phase lamellaire peu hydratée précitée est dispersée dans le milieu aqueux précité ou un autre milieu aqueux convenable, pour obtenir une concentration pondérale en mélange pulvérulent comprise
35 entre 0,1% et 10% environ.

25. Procédé selon la revendication 24, caractérisé

en ce que le rendement d'encapsulation dans les phases lamellaires lipidiques hydratées précitées de la substance précitée dissoute dans le milieu aqueux précité de formation des phases lamellaires peu hydratées, est supérieur à 50% environ.

5

26. Phases lamellaires lipidiques hydratées, caractérisées en ce qu'elles sont obtenues par le procédé selon l'une des revendications 15 à 25.

10

27. Composition pharmaceutique contenant une dose thérapeutiquement efficace d'un constituant actif, caractérisé en ce que ledit constituant actif est incorporé ou encapsulé dans des phases lamellaires lipidiques hydratées selon la revendication 26, lesdites phases lamellaires étant mélangées avec au moins un excipient acceptable par l'organisme.

15

20

28. Composition à usage cosmétique comprenant une quantité efficace d'une substance active, caractérisée en ce que ladite substance est incorporée ou encapsulée dans des phases lamellaires lipidiques hydratées selon la revendication 26, lesdites phases lamellaires lipidiques étant mélangées à au moins un excipient convenable pour obtenir un lait, une pommade, une crème, un baume, par exemple.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.